

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 001 988**

51 Int. Cl.:

C07D 239/42 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.01.2016** **PCT/EP2016/051312**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.07.2016** **WO16116589**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.01.2016** **E 16701185 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.10.2024** **EP 3247703**

54 Título: **Proceso mejorado para preparar precursor de estatina**

30 Prioridad:

23.01.2015 EP 15152299

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

06.03.2025

73 Titular/es:

**CENTRIENT PHARMACEUTICALS
NETHERLANDS B.V. (100.00%)
Alexander Fleminglaan 1
2613 AX Delft, NL**

72 Inventor/es:

**DE LANGE, BEN;
BESSEMBINDER, KARIN, HENDERIKA, MARIA y
HEEMSKERK, DENNIS**

74 Agente/Representante:

FERNÁNDEZ POU, Felipe

ES 3 001 988 T3

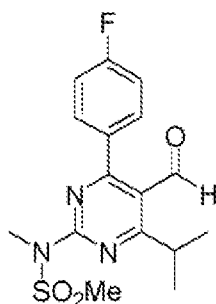
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Proceso mejorado para preparar precursor de estatina

La invención se dirige a un proceso para preparar un precursor de rosuvastatina. En particular, la invención se dirige a un proceso para preparar N-(5-ciano-4-(4-fluorofenil)-6-isopropilpirimidin-2-il)-N-metilmetanosulfonamida y, opcionalmente, someter este compuesto a una etapa de reducción para formar N-(4-(4-fluorofenil)-5-formil-6-isopropilpirimidin-2-il)-N-metilmetanosulfonamida.

La rosuvastatina, en particular la rosuvastatina cálcica, es un inhibidor de la HMG-CoA reductasa bien conocido que se usa para el tratamiento de la hipercolesterolemia y para prevenir enfermedades cardiovasculares. El compuesto de acuerdo con la fórmula (I):



(I)

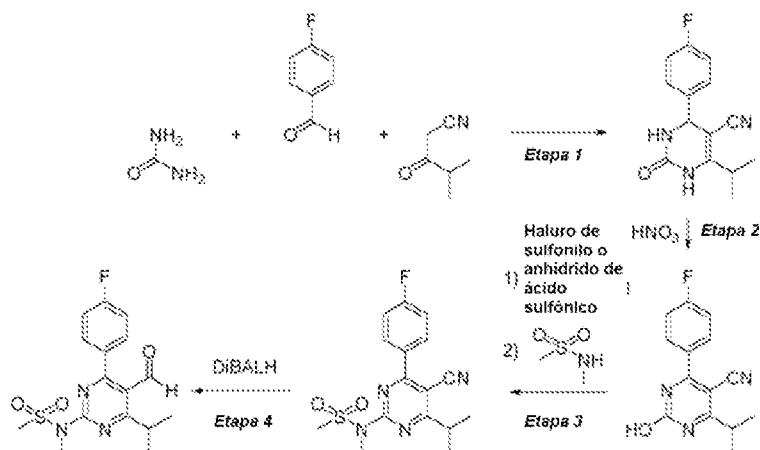
es un precursor bien conocido para preparar rosuvastatina. Se conocen diferentes procesos para preparar el compuesto de fórmula (I).

Uno de estos procesos se describe en el documento WO 2008/151510, en donde el compuesto de fórmula (I) se prepara a partir de p-fluorobenzaldehído, 4-metil-3-oxopentanonitrilo y urea. Este proceso se representa en el esquema de reacción más abajo.

Una desventaja del proceso del documento WO 2008/151510 es que cada etapa se realiza típicamente en un solvente separado. Los solventes preferidos en la primera etapa son metanol, etanol e isopropanol. Los solventes preferidos en la segunda etapa son ácidos carboxílicos, tales como ácido acético, ácido propiónico y ácido butírico. Los solventes más preferidos en la tercera etapa incluyen acetato de etilo, acetato de butilo y acetonitrilo. Los ejemplos de solventes para la cuarta etapa son benceno, tolueno, xileno, diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano y dioxano. El uso de diferentes solventes en diferentes etapas de reacción generalmente no es conveniente en un proceso industrial, tanto en vista de los costos de manipulación como de los problemas de reciclaje.

Un objeto de la invención es proporcionar un proceso para preparar el compuesto de fórmula (I), en donde el mismo solvente se usa en al menos dos etapas subsecuentes.

En particular, es un objeto de la invención realizar las dos reacciones en la etapa 3 y la reacción en la etapa 4 del documento WO 2008/151510 en el mismo solvente. No se describe solvente en el documento WO2008/151510 que se considera adecuado para cada una de las tres reacciones en las etapas 3 y 4.



Desde una perspectiva industrial, es muy conveniente usar un solo solvente para varias etapas del proceso. En general, para un proceso eficiente, los solventes deben reciclarse en el proceso. Por lo tanto, se prefiere el manejo de

solo un solvente para evitar varias plantas de recuperación. El uso de tolueno se prefiere altamente sobre, por ejemplo, acetonitrilo y n-butirato de acetato (que se sugieren como solventes preferidos para la tercera etapa en el documento WO 2008/151510) debido al azeótropo favorable y la baja solubilidad en agua del tolueno, lo que permite un rendimiento de recuperación muy alto. Debido a su miscibilidad con agua, el acetonitrilo está lejos de ser preferido en este proceso ya que requeriría un solvente adicional para la extracción y el aislamiento.

Sorprendentemente, se descubrió que esta reacción puede llevarse a cabo eficazmente en tolueno ya que tanto una base, como por ejemplo carbonato de potasio, así como también el sustrato, son casi insolubles en tolueno. Esto en contraste con, por ejemplo, el acetonitrilo, que es un solvente altamente polar en donde el sustrato y la base tienen una polaridad significativamente mayor. No es obvio elegir tolueno en este tipo de química. En general, un experto en la técnica elegiría solventes más polares como DMSO o NMP.

Finalmente, un solo solvente como el tolueno permite la integración de varias etapas, evitando el aislamiento y, por lo tanto, aumentando el rendimiento general.

Por lo tanto, los inventores descubrieron que el objetivo podría cumplirse mediante el uso de tolueno como solvente. Aunque el compuesto inicial en la etapa 3 (en la presente descripción también denominado hidroxipirimidina-carbonitrilo) mostró una baja solubilidad en tolueno, lo que dio como resultado que la mezcla de reacción fuera una suspensión, los inventores encontraron que la presencia de hidroxipirimidina-carbonitrilo no obstaculizó la reacción tanto como se esperaba. De hecho, la reacción dio como resultado un rendimiento aceptable.

En consecuencia, la invención se dirige a un proceso para preparar un precursor de rosuvastatina, que comprende las etapas de:

- (a) proporcionar una mezcla de partida que comprende el compuesto de fórmula (II)



y tolueno; y

- (b) una primera etapa de reacción, en donde la mezcla de partida se pone en contacto con un haluro de sulfonilo orgánico; y la primera mezcla de reacción resultante se mantiene a una primera temperatura de menos de 110 °C, para formar de esta manera una mezcla intermedia que comprende el compuesto de fórmula (III)



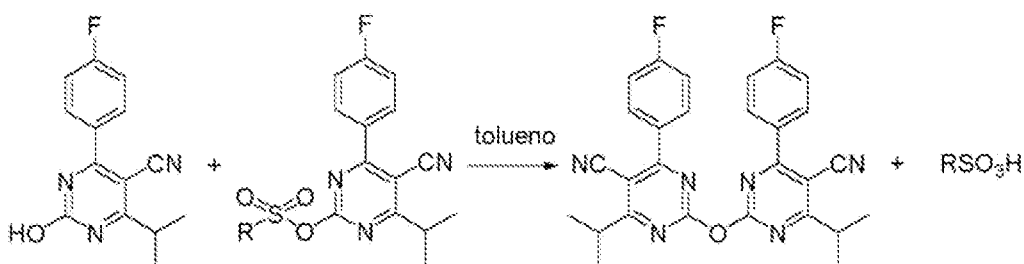
en donde R es un grupo orgánico; y

- (c) una segunda etapa de reacción, en donde la mezcla intermedia se pone en contacto con N-metilmetanosulfonamida; y la segunda mezcla de reacción resultante se mantiene a una segunda temperatura, para formar de esta manera una segunda mezcla que comprende el compuesto de fórmula (IV), en donde al menos 95 % en peso del solvente presente en la mezcla de partida, la primera mezcla de reacción, la mezcla intermedia y la segunda mezcla de reacción es tolueno.



15 El compuesto de fórmula (IV) obtenido en la segunda etapa de reacción puede someterse subsecuentemente a una etapa de reducción en tolueno, típicamente mediante el uso de hidruro de diisobutilaluminio (DIBALH) como agente reductor. Es ventajoso que la etapa de reducción use el mismo solvente que las etapas de reacción primera y segunda. Además de las ventajas en el reciclaje de solventes, esto también permite la posibilidad de integrar tales etapas y/o omitir etapas de aislamiento de productos intermedios obtenidos en tales etapas, por ejemplo, las obtenidas en la segunda etapa de reacción.

20 Los inventores encontraron además que cuando se realiza la etapa de hacer reaccionar el carbonitrilo de hidroxipirimidina con un haluro de sulfonilo orgánico (primera etapa de reacción) y subsecuentemente con N-metilmetanosulfonamida (segunda etapa de reacción) en tolueno, estas etapas de reacción dieron como resultado la formación de un dímero. Sin desear limitarse a ninguna teoría, los inventores esperan que tenga lugar la siguiente reacción secundaria:



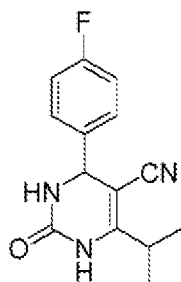
40 Los inventores se dieron cuenta de que, para obtener un buen rendimiento en tolueno, la formación del dímero debe evitarse, o al menos reducirse. Descubrieron que esto podría lograrse al realizar la reacción a temperaturas relativamente bajas, preferentemente por debajo de 110 °C. Además, descubrieron que cuando se usa un protocolo de dosificación específico para poner en contacto la N-metilmetanosulfonamida con la mezcla intermedia, la formación del dímero podría evitarse aún más. De acuerdo con este protocolo de dosificación, la mezcla intermedia se añade a una mezcla de N-metilmetanosulfonamida en tolueno durante un período de tiempo de al menos una hora. Estas medidas para reducir la dimerización se analizan con más detalle más abajo.

45 Como se usa en la presente, el término "precursor de rosuvastatina" se referirá generalmente al compuesto de fórmula (I). Sin embargo, en caso de que el proceso de la invención se realice sin la etapa de reducción, el precursor de rosuvastatina también puede referirse al compuesto de fórmula (IV).

50 A menos que se indique de cualquier otra manera, el término "mezcla" como se usa en la presente descripción típicamente se refiere a una solución (por ejemplo, en el caso de la mezcla intermedia y la segunda mezcla de reacción). Las excepciones son la mezcla de partida y la mezcla de reacción inicial, que son típicamente suspensiones, como se explica explícitamente más abajo. Además, el término "mezcla" como se usa en la presente descripción típicamente se refiere a una mezcla en donde el solvente principal es tolueno. Esto significa que al menos 95 % en peso, aún con mayor preferencia al menos 99 % en peso, aún con mayor preferencia al menos 99,9 % en peso del solvente presente en la mezcla es tolueno.

60 El proceso de la invención se analiza en detalle en la presente descripción a continuación. El proceso de la invención se dirige principalmente a tres etapas de reacción. En la primera etapa de reacción, el carbonitrilo de hidroxipirimidina de fórmula (II) reacciona con un haluro de sulfonilo orgánico para formar el carbonitrilo de sulfonato-pirimidina de fórmula (III), generalmente en presencia de una base. En la segunda etapa de reacción, el carbonitrilo de sulfonato-pirimidina se hace reaccionar con N-metilmetanosulfonamida para formar la sulfonamida de pirimidinilo de fórmula (IV). En la tercera etapa (etapa de reducción), la pirimidinil-sulfonamida de fórmula (IV) se hace reaccionar con un agente reductor para obtener el precursor de rosuvastatina de fórmula (I).

De acuerdo con el proceso de la invención, primero se proporciona una mezcla de partida que comprende el compuesto de fórmula (II). Este compuesto se prepara típicamente mediante la reacción de p-fluorobenzaldehído, 4-metil-3-oxopentanitrilo y urea para formar el compuesto de fórmula (V)



(V)

y subsecuentemente oxidar este compuesto para formar el compuesto de fórmula (II). Estas reacciones pueden, por ejemplo, realizarse siguiendo el proceso como se describe en el documento WO2008/151510.

Dado que el compuesto de fórmula (II) tiene una solubilidad baja en tolueno, el compuesto de fórmula (II) se suspende típicamente en el tolueno en la mezcla de partida. Por lo tanto, la mezcla de partida está típicamente en forma de suspensión. Al menos 95 % en peso, preferentemente al menos 99 % en peso, aún con mayor preferencia al menos 99,9 % en peso del solvente orgánico presente en la mezcla de partida es tolueno. Con la máxima preferencia, el tolueno es el único solvente presente en la mezcla de partida. El uso de un solo solvente es conveniente en vista de los costos de manipulación y los problemas de reciclaje, así como también la integración con otras etapas de reacción. La mezcla de partida puede comprender 1-30 % en peso, por ejemplo 5-20 % en peso del compuesto de fórmula (II), en base al peso total de tolueno presente en la mezcla. Los mismos porcentajes en peso también pueden aplicarse a la mezcla de reacción después de haber contactado con el haluro de sulfonilo orgánico. Típicamente, no se añade una cantidad significativa de tolueno durante el contacto de este compuesto.

En la primera etapa de reacción, el compuesto de fórmula (II) reacciona con un haluro de sulfonilo orgánico para formar el compuesto de fórmula (III). Un haluro de sulfonilo orgánico es un compuesto de la fórmula general $R-SO_2X$, en donde X es un haluro y R es un grupo orgánico, que tiene típicamente de 1 hasta 15 átomos de carbono. El haluro puede ser cloruro, bromuro, fluoruro o yoduro. El grupo orgánico puede ser un hidrocarburo aromático sustituido o no sustituido (preferentemente fenilo o naftilo), alcano (preferentemente metilo, etilo, propilo o butilo) o cicloalcano. En caso de que el grupo orgánico esté sustituido, el grupo orgánico puede estar sustituido con uno o más grupos sustituyentes, que se seleccionan preferentemente de alquilo C1-C4 (preferentemente metilo), haluro (por ejemplo, Cl, Br, F, I) y nitro (NO_2). La definición del grupo R dada anteriormente para el haluro de sulfonilo orgánico también se aplica al grupo R del compuesto de fórmula (III).

Los ejemplos de haluros de sulfonilo orgánicos adecuados son cloruro de metanosulfonilo, cloruro de etanosulfonilo, cloruro de trifluorometanosulfonilo, bromuro de metanosulfonilo, cloruro de bencenosulfonilo, bromuro de bencenosulfonilo, cloruro de p-toluenosulfonilo, bromuro de p-toluenosulfonilo, fluoruro de p-toluenosulfonilo, cloruro de 4-clorobencenosulfonilo, cloruro de 2-clorobencenosulfonilo, cloruro de 2-nitrobencenosulfonilo, cloruro de 2-naftalenosulfonilo y cloruro de 2,4,6-trimetilbencenosulfonilo. Se han obtenido buenos resultados mediante el uso de cloruros de sulfonilo orgánicos. Preferentemente, se usa cloruro de p-toluenosulfonilo (p-TsCl) como el cloruro de sulfonilo orgánico.

La mezcla de partida que comprende el compuesto de fórmula (II) se pone primero en contacto con el haluro de sulfonilo orgánico para formar la mezcla de reacción. Esto puede hacerse mediante la adición del haluro de sulfonilo orgánico a la mezcla de partida, por ejemplo, durante un período de tiempo de 1-60 minutos.

La mezcla de reacción obtenida después del contacto se mantiene a una primera temperatura, para formar de esta manera una mezcla intermedia que comprende el compuesto de fórmula (III). La primera temperatura es preferentemente una temperatura de entre 50 °C y 110 °C, con mayor preferencia entre 60 °C y 100 °C, por ejemplo, entre 70 y 90 °C o entre 75 y 85 °C. La mezcla de reacción puede mantenerse a la primera temperatura durante una duración apropiada, por ejemplo, durante al menos 1 hora, preferentemente durante al menos 2 horas, por ejemplo, al menos 3 horas.

La reacción entre el compuesto de fórmula (II) y el haluro de sulfonilo orgánico se realiza típicamente en presencia de una base. La base puede seleccionarse, por ejemplo, del grupo que consiste en carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, metóxido de sodio, metóxido de potasio, terc-butóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, alcohol terc-amílico sódico y alcohol terc-amílico potásico. Se han logrado buenos resultados mediante el uso de una base inorgánica. Preferentemente, la base es carbonato de potasio. La cantidad molar de base usada en la reacción puede ser al menos igual, por ejemplo, 1-5 veces la cantidad molar del compuesto de fórmula (II) presente en la mezcla. Preferentemente, la base está presente en la mezcla de partida. Sin embargo, la base también puede ponerse en contacto con la mezcla de partida, por ejemplo, durante o después de poner en contacto

la mezcla de partida con el haluro de sulfonilo orgánico. Esto se logra típicamente simplemente añadiendo la base a la mezcla de partida. En consecuencia, la primera mezcla de reacción comprenderá la base.

Después de realizar la primera etapa de reacción, la mezcla intermedia resultante se somete a la segunda etapa de reacción. Preferentemente, el compuesto de fórmula (III) no se aísla entre la primera y la segunda etapa de reacción. Más bien, el compuesto de fórmula (III) se mantiene en solución en tolueno en la mezcla intermedia hasta que se reacciona más en la segunda etapa de reacción. Por lo tanto, la primera y la segunda etapas de reacción pueden realizarse en el mismo recipiente de reacción.

En la segunda etapa de reacción, el compuesto de fórmula (III) se hace reaccionar con N-metilmetanosulfonamida para formar el compuesto de fórmula (IV).

La mezcla intermedia que comprende el compuesto de fórmula (III) se pone primero en contacto con N-metilmetanosulfonamida. La mezcla de reacción resultante (denominada 'segunda mezcla de reacción') se mantiene a una segunda temperatura durante un tiempo apropiado para formar una segunda mezcla que comprende el compuesto de fórmula (IV).

El contacto de la mezcla intermedia con N-metilmetanosulfonamida puede realizarse simplemente añadiendo la N-metilmetanosulfonamida a la mezcla intermedia, por ejemplo, durante un período de tiempo de 1-180 minutos. Para evitar la formación de dímeros, los dos reactivos se ponen preferentemente en contacto entre sí durante un período de tiempo relativamente largo. Por ejemplo, la N-metilmetanosulfonamida puede añadirse (típicamente gota a gota) a la mezcla intermedia durante un período de tiempo de al menos 1 hora, preferentemente al menos 1,5 horas.

Los inventores descubrieron que la dimerización puede evitarse en particular cuando se usa un protocolo de dosificación específico, en donde la mezcla intermedia se pone en contacto con la N-metilmetanosulfonamida de una manera muy específica. De acuerdo con este protocolo de dosificación, la mezcla intermedia se añade (típicamente gota a gota) a una mezcla que comprende N-metilmetanosulfonamida, tolueno y opcionalmente una base (en adelante denominada mezcla de sulfonamida). Se encontró que el contacto de los reactivos de esta manera da como resultado una reducción significativa en la formación de dímeros. La mezcla intermedia se añade preferentemente lentamente, durante un período de tiempo relativamente largo, para reducir la aparición de la dimerización. En consecuencia, la mezcla intermedia se añade a la mezcla de sulfonamida durante un período de tiempo de al menos 0,5 horas, preferentemente al menos 1 hora, con mayor preferencia al menos 2 horas, aún con mayor preferencia al menos 2,5 horas. La mezcla de sulfonamida puede comprender 1-60 % en peso, preferentemente 10-50 % en peso de N-metilmetanosulfonamida, con relación al peso total de tolueno en la mezcla de sulfonamida. La mezcla de sulfonamida puede tener una temperatura de entre 50 °C y 110 °C, preferentemente entre 60 °C y 100 °C, por ejemplo entre 70 °C y 90 °C o entre 75 °C y 85 °C durante el contacto. La mezcla intermedia puede tener una temperatura en este mismo intervalo. La base que puede estar presente en la mezcla de sulfonamida es típicamente el mismo tipo de base que está típicamente presente en la reacción entre el compuesto de fórmula (III) y N-metilmetanosulfonamida. La cantidad molar de N-metilmetanosulfonamida presente en la mezcla de sulfonamida puede ser al menos 0,9 veces, preferentemente de 1,0 a 1,3 veces la cantidad molar del compuesto de fórmula (III) presente en la mezcla intermedia.

La mezcla de reacción obtenida después de haber contactado con los diferentes reactivos se mantiene a una segunda temperatura durante una duración apropiada, preferentemente durante al menos 1 hora, con mayor preferencia al menos 2 horas, por ejemplo, al menos 3 horas. La segunda temperatura es preferentemente una temperatura de entre 50 °C y 110 °C, con mayor preferencia entre 60 °C y 100 °C, por ejemplo, entre 70 °C y 90 °C o entre 75 °C y 85 °C. Por lo tanto, se obtiene una mezcla que comprende el compuesto de fórmula (IV), cuya mezcla se denomina en la presente descripción segunda mezcla.

La reacción entre el compuesto de fórmula (III) y N-metilmetanosulfonamida se realiza típicamente en presencia de una base. La base puede seleccionarse, por ejemplo, del grupo que consiste en carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, metóxido de sodio, metóxido de potasio, terc-butoxido de sodio, terc-butoxido de potasio, alcohol terc-amílico sódico y alcohol terc-amílico potásico. Se han obtenido buenos resultados mediante el uso de una base inorgánica. Preferentemente, la base es carbonato de potasio. La cantidad molar de base usada en la reacción puede ser al menos igual, por ejemplo, 1-5 veces la cantidad molar del compuesto de fórmula (III) presente en la mezcla. Esta base puede ser la misma o una base diferente de la ya presente en la primera etapa de reacción. La base puede estar ya presente en la mezcla intermedia. Alternativamente, o además, puede añadirse base adicional para la segunda etapa de reacción. En este caso, la mezcla intermedia puede ponerse en contacto con una base adicional, ya sea antes, durante o después de ponerse en contacto con el haluro de sulfonilo orgánico. La base adicional puede ponerse en contacto, por ejemplo, con la mezcla intermedia simplemente añadiendo la base a la mezcla intermedia. Esto se hace típicamente antes de poner en contacto la mezcla intermedia con la N-metilmetanosulfonamida. En caso del protocolo de dosificación específico descrito anteriormente, la base estará preferentemente presente en la mezcla de N-metilmetanosulfonamida y tolueno.

Después de formar el compuesto de fórmula (IV) en la segunda etapa de reacción, la segunda mezcla puede lavarse con tolueno y/o agua.

El compuesto de fórmula (IV) puede aislarse después, por ejemplo, concentrando la segunda mezcla y subsecuentemente cristalizando el compuesto de fórmula (IV), por ejemplo, mediante el enfriamiento de la mezcla de reacción. Alternativamente, el compuesto de fórmula (IV) se mantiene en forma disuelta en la segunda mezcla (opcionalmente lavada).

En la tercera etapa (también denominada etapa de reducción), el compuesto de fórmula (IV) se hace reaccionar con un agente reductor para formar el compuesto de fórmula (I). El agente reductor es preferentemente DIBALH. Los inventores descubrieron que se podían obtener muy buenos resultados para la reducción del tolueno mediante el uso de este agente reductor específico.

Los inventores descubrieron además que una cantidad relativamente pequeña de DIBALH ya es suficiente para obtener una reducción eficiente y completa. La cantidad molar de DIBALH usada en la reacción puede ser de 1,0 a 1,5 veces, preferentemente de 1,1 a 1,3 veces la cantidad molar del compuesto de fórmula (IV). En otras palabras, solo se usan de 1,0 a 1,5 equivalentes molares, preferentemente de 1,1 a 1,3 equivalentes de DIBALH por equivalente del compuesto de fórmula (IV) para la reducción.

La mezcla del compuesto de fórmula (IV) en tolueno puede comprender 5-50, preferentemente 10-40 % en peso del compuesto de fórmula (IV), en base al peso total de tolueno en la mezcla. La mezcla del compuesto de fórmula (IV) en tolueno puede ser la segunda mezcla obtenida en la segunda etapa de reacción. Alternativamente, en caso de que el compuesto de fórmula (IV) se aislara de la segunda mezcla, la mezcla en su lugar puede prepararse a partir de disolver el compuesto de fórmula (IV) aislado en la segunda etapa de reacción en tolueno. Debido a la baja solubilidad del compuesto de fórmula (IV) en tolueno, la mezcla puede ser una suspensión.

La reacción de reducción de acuerdo con el proceso de la invención puede realizarse mediante el contacto de una mezcla del compuesto de fórmula (IV) en tolueno con un agente reductor, en particular con hidruro de diisobutilaluminio (DIBALH). El DIBALH se pone preferentemente en contacto con la mezcla en forma de una solución en tolueno. Se obtuvieron buenos resultados mediante el uso de una solución de DIBALH en tolueno que tenía una concentración de 10-40, preferentemente 20-30 % en peso de DIBALH, en base al peso total de tolueno en la solución.

La mezcla del compuesto de fórmula (IV) en tolueno y la solución de DIBALH en tolueno se ponen preferentemente en contacto entre sí a una temperatura por debajo de 20 °C, preferentemente una temperatura de -50 a 10 °C, con mayor preferencia de -20 a 0 °C. Esto se hace típicamente al añadir la solución (típicamente gota a gota) a la mezcla durante un periodo de tiempo de al menos 15 minutos, preferentemente al menos 0,5 horas.

Después del contacto, la mezcla de reacción se mantiene a una temperatura por debajo de 20 °C, preferentemente una temperatura de -50 a 10 °C, con mayor preferencia de -20 a 0 °C durante una cantidad de tiempo apropiada, típicamente de 10-120 minutos. La mezcla de productos resultante comprende el compuesto de fórmula (I).

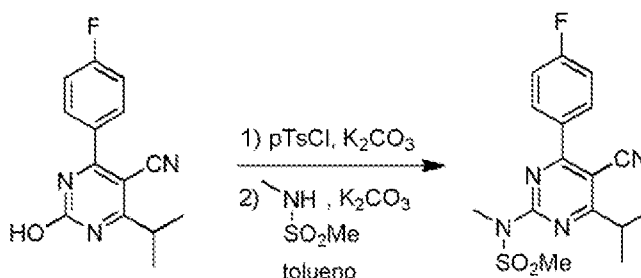
Subsecuentemente, la mezcla de productos puede inactivarse, por ejemplo, añadiéndola al ácido clorhídrico mientras se mantiene la temperatura por debajo de 20 °C. La mezcla de productos inactivada de este modo se calienta después a una temperatura de 50-100 °C, después de lo cual la capa orgánica (tolueno) puede separarse de la capa acuosa. El compuesto de fórmula (I) puede aislarse de la capa orgánica mediante concentración y cristalización, por ejemplo, mediante cristalización en frío.

La invención se ilustra mediante los siguientes Ejemplos experimentales.

Ejemplos

Ejemplo 1A: Formación de pirimidina-sulfonamida en tolueno

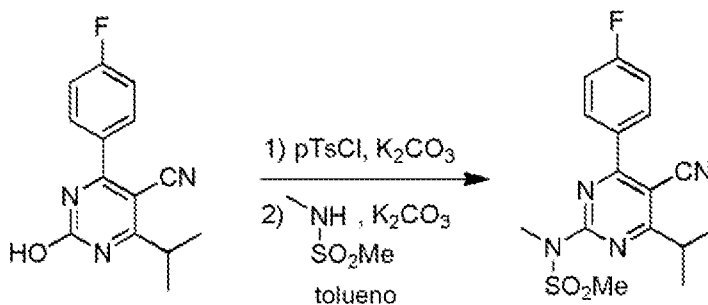
Este ejemplo muestra la preparación de N-(5-ciano-4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-pirimidin-2-il)-N-metilmetanosulfonamida a partir de 4-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-6-iso-propilpirimidin-5-carbonitrilo en tolueno. El mecanismo de reacción es el siguiente.



Un reactor se carga con tolueno (90 ml), (4-fluorofenil)-2-hidroxi-6-isopropil pirimidina-5-carbonitrilo (10 g, 38,9 mmol) y K_2CO_3 (17,2 g, 124,4 mmol). Después se añade pTsCl (9,6 g, 50,5 mmol, cloruro de para-toluenosulfonilo) bajo agitación en 30 min. La mezcla de reacción se calienta a 100 °C y se mantiene a esta temperatura durante 3 h. Después de enfriar a 80 °C, se añade NMSA (6,4 g, 58,3 mmol, N-metilmetanosulfonamida), seguido de agitación a 80 °C durante 7 h. La mezcla de reacción contiene aproximadamente 10 % de dímero durante esta etapa. Se añade tolueno (140 ml) seguido de la adición cuidadosa de agua (170 ml). La mezcla de reacción se calienta a 90 °C. Después de agitar durante 30 min, las fases se separan. La capa orgánica se concentra a presión reducida hasta que comienza la cristalización del producto. Después, se detiene la destilación y la suspensión se calienta a 100 °C hasta que se obtiene una solución transparente. Si es necesario, se añade una pequeña cantidad de tolueno. La mezcla de reacción se enfría en 6 h a 20 °C y se agita durante 16 h. El sólido precipitado se aísla por filtración y se lava con tolueno (3 x 8 ml). Después del secado, se obtiene N-(5-ciano-4-(4-fluorofenil)-6-isopropilpirimidin-2-il)-N-metilmetanosulfonamida como un sólido blanco (9,5 g, rendimiento 70 %). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,38 - 1,40 (d, 6H, J = 6,9 Hz), 3,40 - 3,43 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 3,55 - 3,65 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 7,21 - 7,27 (m, 2H), 8,08 - 8,13 (m, 2H).

Ejemplo 1B: Formación de pirimidina-sulfonamida mediante el uso de un protocolo de dosificación

Este ejemplo muestra la preparación de N-(5-ciano-4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-pirimidin-2-il)-N-metilmetanosulfonamida a partir de 4-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-6-iso-propilpirimidin-5-carbonitrilo en tolueno, en donde se usa un protocolo de dosificación específico para añadir la N-metilmetanosulfonamida. El mecanismo de reacción es el siguiente.

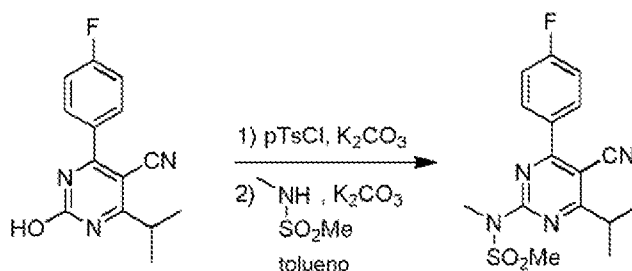


Un reactor se carga con tolueno (40 ml), 4-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-6-isopropil pirimidina-5-carbonitrilo (5,0 g, 19,4 mmol) y K_2CO_3 (4,0 g, 29,2 mmol). Después se añade pTsCl (4,8 g, 25,3 mmol, cloruro de para-toluenosulfonilo) bajo agitación en 15 min. La mezcla de reacción se calienta a 100 °C y se mantiene a esta temperatura durante 2 h, después se enfría a 80 °C (etapa A). En otro reactor, una mezcla de NMSA (3,2 g, 29,1 mmol de N-metilmetanosulfonamida), K_2CO_3 (4,8 g, 33,1 mmol) en tolueno (20 ml) se preparó y se calentó a 80 °C (etapa B). La masa de la etapa A se añadió 3 h a 80 °C a la mezcla de reacción de la etapa B. Después, la masa total se agitó durante otras 4 h a 80 °C. La mezcla de reacción contiene aproximadamente 5 % de dímero durante esta etapa. El procedimiento de extracción y aislamiento se realizó como se describe en el ejemplo 4A para dar N-(5-ciano-4-(4-fluorofenil)-6-isopropilpirimidin-2-il)-N-metilmetanosulfonamida como un sólido blanco (5,3 g, rendimiento 78 %).

Se puede concluir a partir de los Ejemplos 4A y 4B que la formación de dímeros puede reducirse mediante el uso de un protocolo de dosificación. Solo se formó la mitad de la cantidad de dímeros en el Ejemplo 4B (protocolo de dosificación) en comparación con el Ejemplo 4A (sin protocolo de dosificación). Como resultado, el rendimiento de la pirimidina-sulfonamida aumentó del 70 % en el Ejemplo 4A al 78 % en el Ejemplo 4B.

Ejemplo 1C: Aislamiento de pirimidina-sulfonamida por filtración directa

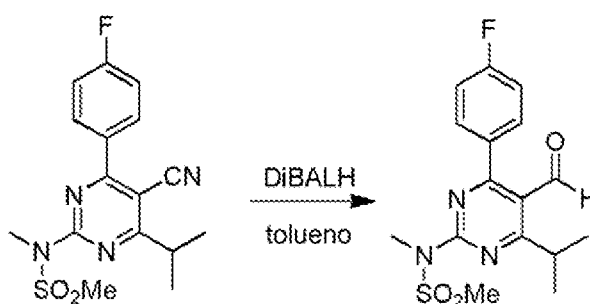
Este ejemplo muestra la preparación de N-(5-ciano-4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-pirimidin-2-il)-N-metilmetanosulfonamida a partir de 4-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-6-iso-propilpirimidin-5-carbonitrilo en tolueno. La pirimidina-sulfonamida formada se aisló directamente de la mezcla de reacción mediante el uso de filtración de enfriamiento (en lugar de realizar una etapa de extracción con agua antes de la filtración, como se hizo en los Ejemplos 1A y 1B). El mecanismo de reacción es el siguiente.



Un reactor se carga con tolueno (75 ml), (4-fluorofenil)-2-hidroxi-6-isopropil pirimidina-5-carbonitrilo (10 g, 38,9 mmol) y K_2CO_3 (6,4 g, 46,1 mmol). Después se añade pTsCl (8,1 g, 42,5 mmol, cloruro de para-toluenosulfonilo) bajo agitación durante 30 min. La mezcla de reacción se calienta a 110 °C y se mantiene a esta temperatura durante 3 h. Después de enfriar a 100 °C, K_2CO_3 (7,4 g, 53,3 mmol) y NMSA (5,5 g, 50,4 mmol, N-metilmetanosulfonamida). La mezcla de reacción se calienta a 110 °C, se mantiene a esta temperatura durante 3 h y después se enfría a 20 °C. Los sólidos se aíslan por filtración y se lavan con tolueno (2 x 10 ml). Este sólido se suspendió en agua (50 ml) y se agitó durante 1 h a 20 °C. El sólido se aísla por filtración, se lava con agua (2 x 20 ml). Después del secado, se obtiene N-(5-ciano-4-(4-fluorofenil)-6-isopropilpirimidin-2-il)-N-metilmetanosulfonamida como un sólido blanco (9,5 g, rendimiento 70 %).

Ejemplo 2: Reducción de pirimidina-sulfonamida en tolueno

Este ejemplo muestra la preparación de N-(4-(4-fluorofenil)-5-formil-6-isopropil-pirimidin-2-il)-N-metilmetanosulfonamida a partir de N-(5-ciano-4-(4-fluorofenil)-6-iso-propilpirimidin-2-il)-N-metilmetanosulfonamida mediante el uso de hidruro de diisobutilaluminio (DiBALH) como agente reductor. El mecanismo de reacción es el siguiente.

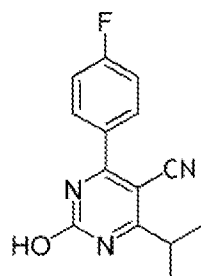


Un reactor se carga con tolueno (50 ml) y N-(5-ciano-4-(4-fluorofenil)-6-isopropilpirimidin-2-il)-N-metilmetanosulfonamida (6,0 g, 17,2 mmol) y se enfría a -5 °C. A la suspensión blanca agitada se le dosifica en 1 h una solución de DiBALH en tolueno (15,1 ml de una solución al 25 % p/p de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno, 22,2 mmol) manteniendo la temperatura a -5 °C. La agitación continúa durante 1 h a -5 °C. Después, esta mezcla de reacción se añade a HCl acuoso 4 M (50 ml) manteniendo la temperatura < 20 °C. Después de que se complete la transferencia, se usa tolueno (10 ml) para transferir la última parte de la mezcla de reacción al HCl acuoso. La mezcla de reacción inactivada se calienta a 85 °C. Las capas se separan. La capa orgánica se concentra al vacío hasta que se produce la precipitación. Después, se detiene la destilación y el tolueno se calienta a 110 °C. La solución transparente se enfría en 5 h a 20 °C y se agita durante 16 h. El sólido precipitado se aísla por filtración, se lava con tolueno (3 x 6 ml). Después del secado, se obtiene N-(4-(4-fluorofenil)-5-formil-6-isopropilpirimidin-2-il)-N-metilmetanosulfonamida como un sólido blanco (4,9 g, rendimiento 81 %). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,32 - 1,34 (d, 6H, $J = 7,0$ Hz), 3,55 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 3,97 - 4,06 (m, 1H), 7,20 - 7,27 (m, 2H), 7,61 - 7,66 (m, 2H), 9,90 (s, 1H).

REIVINDICACIONES

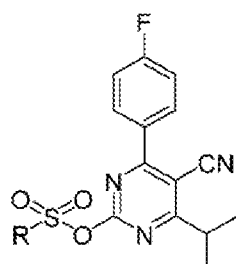
1. Un proceso para preparar un precursor de estatina, que comprende las etapas de

(a) proporcionar una mezcla de partida que comprende el compuesto de fórmula (II) y tolueno



(II)

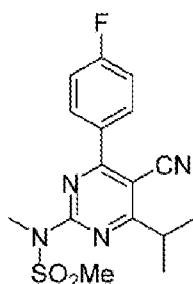
(b) una primera etapa de reacción, en donde la mezcla de partida se pone en contacto con un haluro de sulfonilo orgánico; y la primera mezcla de reacción resultante se mantiene a una primera temperatura de menos de 110 °C, para formar de esta manera una mezcla intermedia que comprende el compuesto de fórmula (III)



(III)

en donde R es un grupo orgánico; y

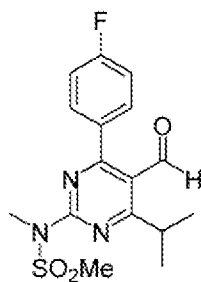
(c) una segunda etapa de reacción, en donde la mezcla intermedia se pone en contacto con N-metilmтанosulfonamida; y la segunda mezcla de reacción resultante se mantiene a una segunda temperatura, para formar de esta manera una segunda mezcla que comprende el compuesto de fórmula (IV)



(IV)

en donde al menos 95 % en peso del solvente presente en la mezcla de partida, la primera mezcla de reacción, la mezcla intermedia y la segunda mezcla de reacción es tolueno.

2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además una etapa de reducción, en donde el compuesto de fórmula (IV) obtenido en la segunda etapa de reacción se hace reaccionar con un agente reductor en tolueno para formar el compuesto de fórmula (I).



(I)

3. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la primera y segunda temperatura se eligen independientemente para que estén en el intervalo de 50 a 110 °C.
4. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la mezcla intermedia se pone en contacto con N-metilmetanosulfonamida mediante la adición de la mezcla intermedia a una mezcla de sulfonamida que comprende N-metilmetanosulfonamida en tolueno.
5. El proceso de acuerdo con la reivindicación 4, en donde la mezcla intermedia se añade a la mezcla que comprende N-metilmetanosulfonamida durante un período de al menos 1 hora.
6. El proceso de acuerdo con la reivindicación 4 o 5, en donde la mezcla que comprende N-metilmetanosulfonamida comprende además una base.
7. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4-6, en donde la mezcla de sulfonamida comprende 1-60 % en peso de N-metilmetanosulfonamida, con relación al peso total de tolueno en la mezcla de sulfonamida.
8. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el haluro de sulfonilo orgánico se selecciona del grupo que consiste en cloruro de metanosulfonilo, cloruro de etanosulfonilo, cloruro de trifluorometanosulfonilo, bromuro de metanosulfonilo, cloruro de bencenosulfonilo, bromuro de bencenosulfonilo, cloruro de p-toluenosulfonilo, bromuro de p-toluenosulfonilo, fluoruro de p-toluenosulfonilo, cloruro de 4-clorobencenosulfonilo, cloruro de 2-clorobencenosulfonilo, cloruro de 2-nitrobencenosulfonilo, cloruro de 2-naftalenosulfonilo y cloruro de 2,4,6-trimetilbencenosulfonilo.
9. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la primera y segunda reacción se realizan en presencia de una base seleccionada del grupo que consiste en carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, metóxido de sodio, metóxido de potasio, terc-butóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, alcohol terc-amílico sódico y alcohol terc-amílico potásico.
10. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R es un hidrocarburo aromático, alcano o cicloalcano, opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo C1-C4, haluro o nitro.
11. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la mezcla de partida es una suspensión del compuesto de fórmula (II) en tolueno.
12. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 -11, en donde el agente reductor es hidruro de diisobutilaluminio.
13. El proceso de acuerdo con la reivindicación 12, en donde la reacción de reducción se realiza mediante el contacto de una mezcla del compuesto de fórmula (IV) en tolueno con una solución de DIBALH en tolueno a una temperatura por debajo de 20 °C y mantener la mezcla resultante a dicha temperatura por debajo de 20 °C durante una cantidad de tiempo apropiada.